

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mars 2016

*méthylphénidate***QUASYM L.P. 10 mg, gélule à libération modifiée**

B/28 (CIP : 34009 497 261 6 5)

QUASYM L.P. 20 mg, gélule à libération modifiée

B/28 (CIP : 34009 497 262 2 6)

QUASYM L.P. 30 mg, gélule à libération modifiée

B/28 (CIP : 34009 497 267 4 5)

Laboratoire SHIRE FRANCE S.A.

Code ATC	N06BA04 (Psychostimulant)
Motifs de l'examen	<ul style="list-style-type: none">• Renouvellement de l'inscription• Réévaluation de la population cible à la demande du laboratoire
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« [...] Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant de six ans et plus lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes [...] »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	27/12/2006 (procédure de reconnaissance mutuelle) Suivi particulier de pharmacovigilance/PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription limitée à 4 semaines Prescription réservée aux spécialistes et services de neurologie, de pédiatrie et de psychiatrie. Stupéfiants
Classement ATC	2015 N Système nerveux N06 Psychoanaleptiques N06B Psychostimulants et nootropiques N06BA Sympathomimétiques d'action centrale N06BA04 méthylphénidate

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/02/2011 (JO du 03/02/2011).

Dans son dernier avis de réévaluation du 3 octobre 2012, la Commission a considéré que le SMR de QUASYM LP restait important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Le méthylphénidate est indiqué dans le cadre d'une prise en charge globale du Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes. Le traitement doit être suivi par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant. Le diagnostic doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes.

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique.

Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales, ainsi qu'un traitement médicamenteux qui vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement caractérisés par des symptômes pouvant inclure : des antécédents de troubles de l'attention (attention limitée) une incapacité à se concentrer, une labilité émotionnelle, une impulsivité, une hyperactivité modérée à sévère, des signes neurologiques mineurs et un EEG anormal. Les capacités d'apprentissage peuvent être altérées.

Un traitement par méthylphénidate n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH et la décision d'utiliser ce médicament devra se fonder sur une évaluation approfondie de la sévérité et de la chronicité des symptômes de l'enfant, en tenant compte de son âge.

Une prise en charge éducative appropriée est indispensable et une intervention psychosociale est généralement nécessaire. Lorsque les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes, la décision de prescrire un psychostimulant devra se fonder sur une évaluation rigoureuse de la sévérité des symptômes de l'enfant. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Après le dépôt de la demande du laboratoire, une revue Cochrane¹ a été publiée. Il s'agit d'une revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés et randomisés. L'objectif a été d'évaluer les avantages et inconvénients du traitement par méthylphénidate chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un TDAH. Les études étaient éligibles seulement si au moins 75% des participants avaient un QI d'au moins 70 (i.e. les patients avec un retard cognitif n'ont pas été inclus).

Les données quantitatives ont été synthétisées par des modèles à effet fixe et également à effet aléatoire. La méthode de la variance inverse a été utilisée afin de pondérer les résultats en fonction de la précision des estimations individuelles (i.e. les résultats les plus précis ont davantage de poids)². Le risque individuel de biais a été évalué par les auteurs et ceci a été également pris en compte dans la pondération des études.

Ont été inclus 185 essais, dont 38, avaient un schéma en groupes parallèles, 147 en cross-over et 1 les deux schémas. La plupart des essais en groupes parallèles (34) et la quasi-totalité d'études en cross-over ont prévu un suivi de courte durée (<6 mois). La majorité des essais ont inclus des patients étatsuniens (124) et moins d'une vingtaine des patients européens. Aucune des études n'a été conduite en France.

Des participants des deux sexes ont été inclus avec une prépondérance d'hommes (5:1). La répartition des âges a été de 3-18 ans dans la plupart des études. La durée du traitement par méthylphénidate a été de 1 à 425 jours avec une moyenne de 75 jours dans les études à bras parallèles. Le médicament a été comparé au placebo (175 essais) ou à l'absence d'intervention (10 essais).

D'après l'évaluation des auteurs, les études incluses avaient un risque de biais élevé. Ils soulignent le manque de données de suivi au-delà de six mois. Il faut noter que dans environ un tiers des essais, les enfants non répondeurs ou intolérants au méthylphénidate, ou bien les enfants répondeurs au placebo n'étaient pas éligibles.

¹ Storebø OJ. et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Cochrane Database of Systematic Reviews (2015), Issue 11. Art. No.: CD009885.

² A noter que beaucoup d'études incluses avaient des petits effectifs ce qui peut également biaiser les résultats (surestimation de l'efficacité) malgré l'utilisation de la méthode de variance inversée.

Résultats du critère de jugement principal (essais en bras parallèles et première période des essais en cross-over) :

Le méthylphénidate a amélioré les symptômes du TDAH selon la cotation des enseignants : différence moyenne standardisé (SMD) = -0.77, IC_{95%} [-0.90 ; -0.64] I²=37%; 19 essais, 1698 participants (cf. figure 1 page ci-contre). Ceci correspond à une différence moyenne (DM) de **-9,6 points IC_{95%} [-13,75 ; -6,39]** dans l'échelle ADHD-RS³. Le niveau de preuve a été considéré comme très faible pour ces deux critères de jugement notamment en raison du risque de biais et de l'hétérogénéité des résultats des études incluses.

Les analyses en sous-groupes prévues au protocole de la méta-analyse ont permis de repérer les facteurs associés à la variabilité inter-étude de l'effet du traitement :

- Le type d'échelle utilisée pour la mesure des symptômes du TDAH
- Le fait que le patient soit naïf ou non au traitement par méthylphénidate
- La durée du traitement (les essais à long terme produisant des estimations inférieures de la taille de l'effet).

Résultats des critères de jugement secondaires :

- La sévérité des symptômes évalués par un évaluateur indépendant a été diminuée avec le méthylphénidate : -8,0 points ; IC_{95%} [-5,8 ; -12,5] ;
- La sévérité des symptômes évalués par les parents a été diminuée avec le méthylphénidate : -8,2 points ; IC_{95%} [-6,0 ; -12,9] ;
- Le comportement général évalué par l'enseignant est amélioré avec le méthylphénidate (SMD=-0.87, IC_{95%} [-1.04 to -0.71] sur 5 essais avec 668 participants, mais le niveau de preuve était de très faible qualité) ;
- Un changement de sept points dans le *Child Health Questionnaire* (CHQ; 0 à 100 points) est considéré comme le seuil de pertinence clinique. La méta-analyse de 3 essais randomisés a produit une estimation de la taille de l'effet de 8,0 points (IC_{95%} [5,49-10,46]) pour ce critère de jugement. Ainsi, le méthylphénidate serait associé à une amélioration de la qualité de vie évaluée par les parents.

Impact de la dose de méthylphénidate

Une analyse en sous-groupe n'a pas mis en évidence de différence d'efficacité du méthylphénidate en fonction de la dose en termes d'amélioration des symptômes du TDAH évalués par l'enseignant (Chi²=3,11 ; p = 0,21 ; I² =36%). Les intervalles de confiance des estimations pour chaque catégorie de dose se superposent presque complètement :

- Faibles doses (≤20mg/j): -0,64 IC_{95%} [-0,82, -0,46] (8 essais, 245 participants)
- Doses modérées à élevées (>20mg/j) : -0,81 IC_{95%} [-1,08 ; -0,54] (7 essais, 371 participants)
- Dose non communiquée : -0,87 IC_{95%} [-1,06 ; -0,68] (6 essais, 377 participants)

Néanmoins, la classification des essais où la dose a été ajustée en fonction du poids de l'enfant dans ces catégories est incertaine.

³ L'*Attention Deficit with Hyperactivity Rating Scale* IV (ADHD-RS) est un outil très commun dans l'évaluation des symptômes du TDAH. Les 18 items de l'ADHD-RS sont cotés sur une échelle de 4 points.

La différence minimale cliniquement importante est en moyenne de 6,6 points lorsqu'on compare plusieurs traitements i.e. la plus petite différence ou variation dans le score que les patients percevraient comme une amélioration réelle. Ce seuil augmente avec la sévérité de la symptomatologie, allant de 7,7 à 5,2.

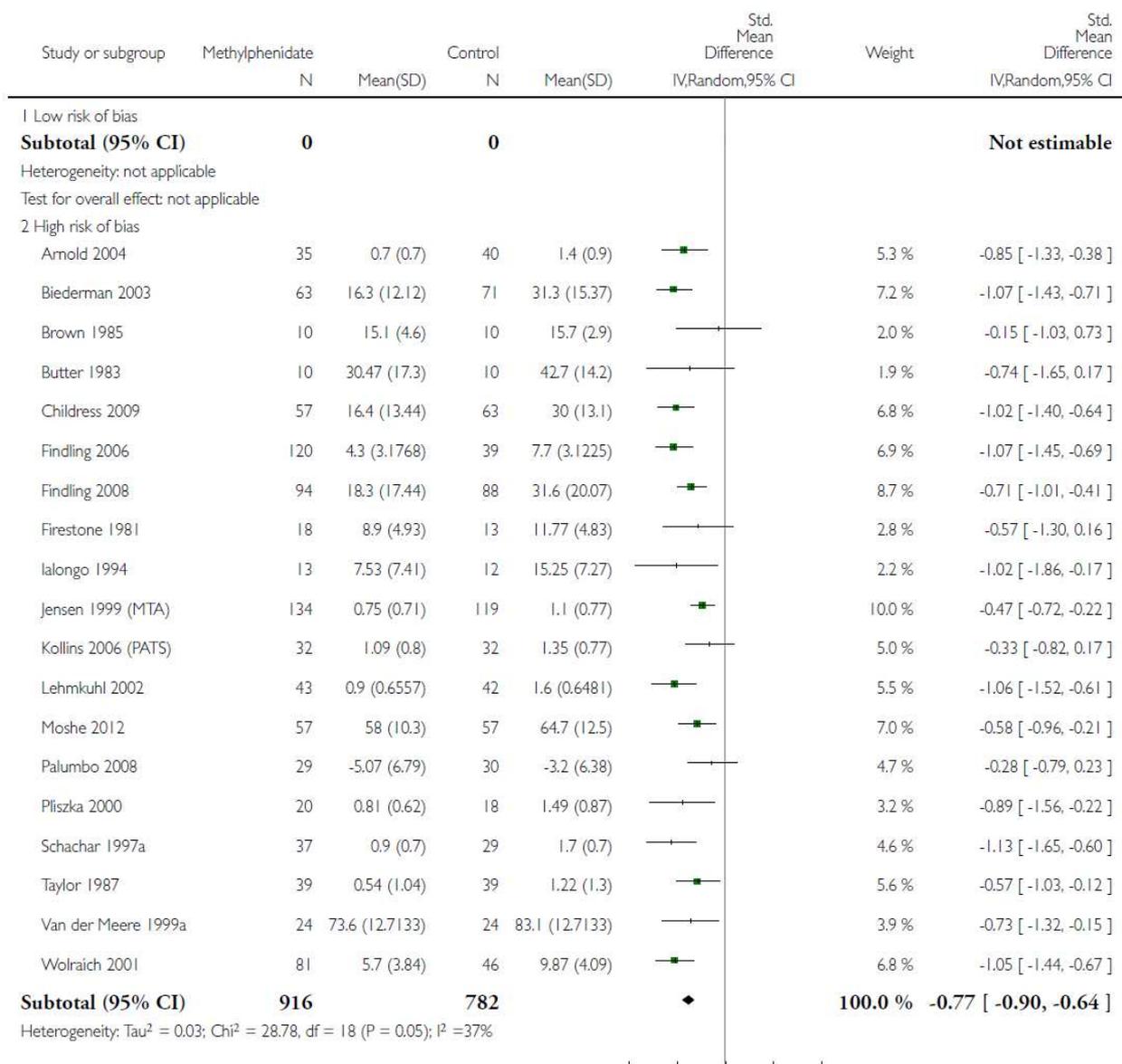


Figure 1. Forest-plot du critère de jugement principal d'efficacité (amélioration des symptômes du TDAH selon la cotation des enseignants) dans la méta-analyse de Storebø, J. et al. (2015)

Conclusion

D'après les auteurs, les données existantes à ce jour ne permettent pas d'établir avec certitude si le méthylphénidate a un bénéfice chez les enfants et adolescents diagnostiqués avec un TDAH. Le méthylphénidate est associé à la survenue de plusieurs événements indésirables non graves (par exemple les troubles du sommeil et de l'appétit). Bien que cette méta-analyse n'ait pas trouvé d'augmentation du risque d'événements indésirables graves, des études avec un suivi à long terme sont nécessaires pour mieux caractériser ce risque.

Face à la paucité de données étayant l'efficacité du méthylphénidate, la Commission réitère l'importance du respect strict de l'indication de l'AMM. Il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement au long cours par méthylphénidate et cela en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci.

05 TOLERANCE

05.1 Données issues de la revue Cochrane de Storebø, J. et al.

Le risque de survenue d'un événement indésirable sévère (i.e. menaçant le pronostic vital) n'a pas été augmenté par le méthylphénidate RR=0,98 (IC_{95%} [0,44 ; 2,22]); 9 essais, 1532 participants. En revanche, le risque de survenue d'événements indésirables non graves a été statistiquement supérieur avec le méthylphénidate, bien que l'hétérogénéité retrouvée mette en cause la fiabilité de l'estimation RR=1,29 (IC_{95%} [1,10-1,51]); I²=73%; 21 essais, 3132 participants.

Les événements indésirables ci-dessous sont survenus plus fréquemment dans le groupe traité par méthylphénidate par rapport au groupe comparateur :

- Troubles du sommeil (RR 1,60, IC_{95%} [1,15 ; 2,23]; I² = 0%; 13 essais, 2416 participants)
- Diminution de l'appétit (RR 3,66, IC_{95%} [2,56 ; 5,23]; I² = 28%; 16 essais, 2962 participants)
- IMC diminué (MD -0,60, IC_{95%} [-0,84 ; -0,36]; 1 essais, 215 participants)
- Pouls anormalement élevé (MD 3,41, IC_{95%} [0,87 ; 5,94]; I² =70%; 8 essais, 1240 participants)

05.2 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les données de tolérance disponibles à ce jour dans les deux derniers rapports périodiques de sécurité (PBRER) concernant les spécialités à base de méthylphénidate commercialisées par le titulaire de l'AMM au niveau mondial (EQUASYM METADATE / QUASYM) dans l'indication autorisée et couvrant la période du 11 Octobre 2012 au 31 Octobre 2014. L'exposition cumulée à ces spécialités a été estimée à 2 407 165 patients-année depuis son lancement commercial.

Deux nouveaux signaux (cardiomyopathie et érections prolongées) ont été identifiés au cours de la période du 11 octobre 2012 au 31 octobre 2013. Ces événements ont fait l'objet d'une revue par le laboratoire ; certains cas sont observés chez les enfants. Ces événements ont été inclus dans l'information de référence de tolérance (*Reference Safety Information*). D'après le laboratoire, des variations de type II ont été déposées auprès de l'ANSM pour modifier le RCP en conséquence.

Par ailleurs, l'ANSM a rendu public en juillet 2013 un rapport⁴ faisant un état de lieux de l'utilisation (cf. paragraphe 4.3.) et la sécurité d'emploi du méthylphénidate en France. D'après l'ANSM, « La surveillance du méthylphénidate en pharmacovigilance confirme le profil de sécurité d'emploi connu de ce produit. Les données collectées n'ont pas identifié de nouveau risque ».

► Aucune modification de RCP n'est survenue depuis l'avis précédent.

06 DONNEES DE PRESCRIPTION

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2015), QUASYM LP a fait l'objet de 57 104 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

D'après l'ANSM⁴, « en 2011, environ 42 000 patients ont eu au moins un remboursement de méthylphénidate. Ce chiffre est faible comparé au nombre estimé d'enfants qui seraient atteints de TDAH en France. La majorité des patients est âgée de 6 à 12 ans, cependant le pourcentage de

⁴ ANSM [Internet]. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France. (2013). Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf

patients dans cette tranche d'âge a diminué depuis 2005. A l'opposé, les patients âgés de 12 à 18 ans sont en progression. Ils représentaient respectivement environ 48 % et 33 % des patients traités en 2011. De même, on note une tendance à l'augmentation de l'âge de début de traitement. Alors que la prescription initiale et les renouvellements annuels sont réglementairement réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (et centres du sommeil pour RITALINE 10 mg), au moins 10 % des primo-prescripteurs sont des médecins généralistes exerçant en libéral. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a rappelé les conditions de prescription et de délivrance aux prescripteurs et aux pharmaciens en septembre 2012. ».

07 RESUME ET DISCUSSION

Une revue Cochrane a synthétisé les données publiées à ce jour sur l'efficacité du méthylphénidate chez les enfants diagnostiqués avec un TDAH, majoritairement sans retard cognitif (QI>70). Les essais retrouvés ont été globalement de faible qualité méthodologique. Leur synthèse a permis de mettre en évidence un effet favorable du méthylphénidate en termes d'amélioration au-delà du seuil d'importance clinique moyen³ des symptômes du TDAH évalués par les enseignants, (9,6 points IC_{95%} [-13,75 ; -6,39] dans l'échelle ADHD-RS). Le méthylphénidate serait également associé à une amélioration des symptômes évalués par un évaluateur indépendant et les parents, de la qualité de vie évaluée par les parents ainsi que du comportement général évalué par l'enseignant. La pertinence clinique de ces différences est néanmoins difficile à établir.

En termes de tolérance, les données des essais randomisés n'ont pas établi d'association entre le méthylphénidate et la survenue d'effets indésirables sévères (i.e. menaçant le pronostic vital) (n=1532). Le nombre de patients évalués est cependant limité pour l'évaluation des effets indésirables rares. En revanche, le méthylphénidate a été statistiquement associé avec la survenue de troubles du sommeil, diminution de l'appétit, diminution de l'IMC et altérations de la fréquence cardiaque.

Les données de pharmacovigilance ont décelé deux nouveaux signaux, en cours d'évaluation : cardiomyopathies et érections prolongées.

D'après un rapport de pharmacovigilance de l'ANSM de 2013, « La surveillance du méthylphénidate en pharmacovigilance confirme le profil de sécurité d'emploi connu de ce produit. Les données collectées n'ont pas identifié de nouveau risque ».

08 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les données acquises de la science sur le TDAH chez les enfants et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁵.

Face à la paucité des données étayant l'efficacité du méthylphénidate et au profil de tolérance au long cours encore mal caractérisé, la Commission réitère l'importance du respect strict de l'indication de l'AMM. Il conviendra d'évaluer régulièrement l'utilité du traitement au long cours par méthylphénidate en mettant en place des périodes sans traitement pour pouvoir évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci.

⁵ NICE (Internet). Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. (2013). Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72/chapter/1-guidance>

Etant donné que des incertitudes persistent sur l'intérêt des doses élevées à modérées (>20 mg/j) par rapport aux doses faibles (<20 mg/j), l'utilisation des plus faibles doses efficaces de méthylphénidate est recommandée.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 3 octobre 2012, la place de QUASYM LP dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

09 POPULATION CIBLE

La population cible de QUASYM LP correspond aux enfants de 6 ans et plus ayant un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité qualifié de sévère, c'est-à-dire pour lesquels les mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

La prévalence mondiale du TDAH chez les enfants a été estimée à 5,29 % (IC_{95%} [5,01–5,56]) par une synthèse quantitative des études publiées^{6,7}. Une grande variabilité existe en fonction des critères diagnostiques (ICD-10, DSM-III ou IV...), la méthodologie des études, l'âge des patients et l'évaluateur (parent, enseignant...), entre autres facteurs.

Une enquête téléphonique basée sur les critères du DSM-IV-TR⁸ a été réalisée en 2008 en France, auprès d'environ 1000 foyers comprenant un enfant de 6 à 12 ans. Cette étude a retrouvé un taux de prévalence de TDAH de 3,5 % chez les enfants de 6 ans à 12 ans. Bien que la méthodologie ne soit pas optimale, les résultats sont cohérents avec les données de la littérature internationale. Elles ne tiennent cependant pas compte de la sévérité du trouble, variable, permettant d'estimer l'éligibilité au traitement par méthylphénidate.

En France, sur la base des études épidémiologiques utilisant la classification CIM-10, la prévalence des formes les plus sévères de TDAH, retenue par les experts (expertise collective INSERM), serait de l'ordre de 2% pour la période d'âge scolaire. Malgré la relative ancienneté de ces données, les analyses par méta-régression montrent que la prévalence du TDAH ne semble pas avoir varié avec le temps⁷. Cette estimation est la seule à tenir compte de la sévérité du trouble.

Selon les statistiques de l'INSEE en janvier 2016, la population des enfants de 6 à 14 ans est de l'ordre de 8 285 730.

De ce fait, le nombre d'enfants souffrant de TDAH sévère en France serait au maximum de 165 700. Ce chiffre ne tient pas compte de la régression progressive des troubles à l'adolescence. Le pourcentage de ces patients chez qui une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante et donc éligible au traitement par méthylphénidate est difficilement estimable.

Estimation : la population cible de patients ayant un TDAH chez qui une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante et qui pourraient être traités par méthylphénidate serait donc d'au maximum 165 700 patients.

⁶ Polanczyk G et al. The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Metaregression Analysis. Am J Psychiatry 2007; 164:942–8

⁷ Polanczyk G et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. International Journal of Epidemiology 2014 ; 43: 434–42

⁸ Lecendreux M et al. A 4-year follow-up of attention-deficit/hyperactivity disorder in a population sample. J Clin Psychiatry. 2015 ; 76:712-9.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 3 octobre 2012 n'ont pas à être modifiées.

010.1 Service Médical Rendu

► Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) peut entraîner une altération importante des relations interpersonnelles et de l'intégration scolaire et donc de la qualité de vie du patient et de son entourage.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est moyen.

► Il existe plusieurs spécialités à base de méthylphénidate, à libération prolongée ou immédiate.

► La prise en charge du TDAH est globale. Elle comprend en premier lieu des mesures psychologiques, éducatives et sociales qui si elles s'avèrent réellement insuffisantes peuvent être associées, en deuxième intention, à du méthylphénidate.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu de sa prévalence, estimée à 2 % pour les enfants en période d'âge scolaire, et des retentissements familiaux, éducationnels et sociaux qu'il engendre, le poids sur la santé publique induit par le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité peut être considéré comme modéré.

L'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de ce trouble fréquemment associé à d'autres comorbidités (troubles du langage, troubles psychiatriques, troubles du sommeil...) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Psychiatrie Santé mentale).

La réponse à ce besoin ne doit pas se limiter à la seule approche médicamenteuse mais doit s'appuyer sur des mesures psychologiques, éducatives et familiales. Lorsqu'un traitement médicamenteux est réellement nécessaire, les spécialités à base de méthylphénidate, contribuent à répondre au besoin de santé publique identifié.

Au vu des données disponibles il est possible de considérer que ces spécialités apportent un impact faible en termes de morbidité, de qualité de vie et de retentissement socio-éducatif pour les patients traités.

Il persiste des incertitudes sur les effets à moyen et long terme du méthylphénidate notamment en termes d'événements cardiovasculaires, neurologiques et psychiatriques.

Il existe un risque d'usage détourné, de mésusage ou d'abus de méthylphénidate.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, les spécialités à base de méthylphénidate sont susceptibles d'avoir un impact faible sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que :

Le service médical rendu par les spécialités QUASYM LP reste important dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale du TDAH chez l'enfant de 6 ans et plus lorsqu'une prise en charge psychologique, éducative et sociale seule s'avère insuffisante.

La Commission réitère que la prescription de méthylphénidate doit respecter strictement l'indication autorisée par l'AMM et ne concerner que les TDAH, à l'exclusion des autres troubles du comportement. Le diagnostic de TDAH doit être établi selon les critères du DSM-IV ou les recommandations de l'ICD-10 et doit se fonder sur l'anamnèse et sur une évaluation complète de l'enfant.

La Commission prend acte des effets indésirables du méthylphénidate et reste préoccupée par ses effets à court et à long terme, particulièrement par ceux liés à sa structure amphétaminique.

010.2 **Recommandations de la Commission**

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements :

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

La posologie initiale de QUASYM LP étant de 10 mg/jour et le traitement étant à réévaluer au bout d'un mois, des boîtes de 30 comprimés seraient adaptées à ces recommandations.

Par conséquent, les boîtes de 28 comprimés présentées dans ce dossier, ne sont pas adaptées aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement, et ne respectent donc pas ces recommandations.